


Ceramides, method for their preparation and their application in cosmetics and dermatopharmacy.

Patent Number: EP0500437
Publication date: 1992-08-26
Inventor(s): SEMERIA DIDIER (FR); VANLERBERGHE GUY (FR); ZYSMAN ALEXANDRE (FR)
Applicant(s): OREAL (FR)
Requested Patent: ☐ EP0500437, B1
Application Number: EP19920400409 19920217
Priority Number (s): FR19910002091 19910221
IPC Classification: A61K7/06; A61K7/48; A61K9/107; A61K47/16; C07C233/20
EC Classification: A61K8/68, A61K9/127B2, C07C233/20, A61K8/14, A61Q1/06, A61Q1/10, A61Q5/00, A61Q19/00
Equivalents: CA2061692, DE69203623D, DE69203623T, ES2074835T, ☐ FR2673179, GR3017613T, JP3280408B2, ☐ JP4327563
Cited Documents: EP0278505; JP62120308; JP61260008

Abstract

The invention relates to ceramides of formula:  where R1 denotes a C11 to C21 alkyl or alkenyl radical and R2 denotes a linear C11-C19 hydrocarbon radical which carries one or more ethylenic unsaturations, and especially one or two, or a mixture of linear C11-C19 hydrocarbon radicals which are saturated or carry one or more ethylenic unsaturations, and especially one or two, in which the proportion of saturated radicals must not exceed 35%, these compounds being in the form of a racemic mixture of the erythro and threo diastereoisomers in the proportions erythro:threo of 85:15 to 60:40. The invention likewise relates to the process for preparing the compounds as well as their application in cosmetics and dermatopharmacy.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) Numéro de publication : **0 500 437 A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **92400409.6**

(22) Date de dépôt : **17.02.92**

(51) Int. Cl.⁵ : **C07C 233/20, A61K 7/06,
A61K 7/48, A61K 47/16,
A61K 9/107**

(30) Priorité : **21.02.91 FR 9102091**

(43) Date de publication de la demande :
26.08.92 Bulletin 92/35

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL PT SE

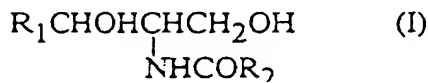
(71) Demandeur : **L'OREAL**
14, Rue Royale
F-75008 Paris (FR)

(72) Inventeur : **Zysman, Alexandre**
6, rue G. Eastman
F-75013 Paris (FR)
Inventeur : **Vanlerberghe, Guy**
40, rue du Général de Gaulle, Villevaudé
F-77410 Claye-Souilly (FR)
Inventeur : **Semeria, Didier**
10, Allée des Lavandières
F-77181 Courtry (FR)

(74) Mandataire : **Casalonga, Alain et al**
BUREAU D.A. CASALONGA - JOSSE
Morassistrasse 8
W-8000 München 5 (DE)

(54) **Céramides, leur procédé de préparation et leurs applications en cosmétique et en dermopharmacie.**

(57) L'invention concerne des céramides de formule :



où R₁ désigne un radical alcoyle ou alcényle en C₁₁ à C₂₁ et R₂ désigne un radical hydrocarboné en C₁₁-C₁₉, linéaire et portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et notamment une ou deux ou un mélange de radicaux hydrocarbonés en C₁₁-C₁₉, linéaires, saturés ou portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et notamment une ou deux, dans lequel la proportion de radicaux saturés ne peut excéder 35%, ces composés étant sous forme de mélange racémique des diastéréoisomères érythro et thréo dans les proportions érythro : thréo de 85 : 15 à 60 : 40.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés et ainsi que leurs applications en cosmétique et en dermopharmacie.

EP 0 500 437 A1

La présente invention a pour objet de nouveaux céramides, leur procédé de préparation ainsi que leur utilisation, notamment pour les traitements et les soins de la peau et des cheveux en cosmétique ou en dermopharmacie.

L'exposition de la peau au froid, au soleil, aux atmosphères à faible humidité relative, les traitements répétés avec des compositions de lavage ou encore le contact avec des solvants organiques, sont des facteurs qui entraînent, à des degrés divers, un dessèchement apparent. La peau apparaît plus sèche, moins souple et le relief cutané plus prononcé. Par ailleurs, les cheveux, qui sont soumis trop fréquemment à certains traitements capillaires, perdent leur aspect brillant et peuvent devenir rêches et cassants.

La demanderesse a donc recherché des composés qui permettent de prévenir ou de corriger ces phénomènes se traduisant par un dessèchement apparent et qui redonnent à la peau sa souplesse et aux cheveux leur brillance et leur douceur.

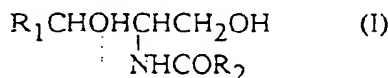
Pour résoudre ce problème, on a déjà proposé d'utiliser des céramides. On sait en effet que ces composés sont les éléments constitutifs prépondérants des lipides intercornéocytaires du stratum cornéum et participent au maintien de l'intégrité de la barrière cutanée. Ils représentent, selon DOWNING ("The Journal of Investigative Dermatology", vol. 88, n° 3, p. 2s-6s, 1987), environ 40% de la totalité de ces lipides.

Les céramides utilisés en cosmétique sont des extraits naturels issus notamment de la peau de porc, du cerveau de boeuf, de l'oeuf, des cellules du sang, des plantes etc... (demandes de brevets JA 86/260008 et JA 87/120308). De tels céramides ont également été proposés pour la protection des cheveux (EP 0278 505).

Il s'agit donc toujours de mélanges de teneur plus ou moins importante en céramides et dont la composition est difficile à contrôler. De plus, ces mélanges sont sujets à la contamination bactérienne. Leur conservation est très difficile à maîtriser. Lorsqu'ils sont d'origine animale, il y a en plus un risque de contamination par l'agent responsable de la BSE (encéphalopathie bovine spongiforme).

Pour résoudre ces problèmes, la demanderesse s'est donc tournée vers les céramides de synthèse.

C'est ainsi que la demanderesse a découvert de nouveaux composés dont la constitution peut être représentée par la formule suivante :



dans laquelle:

. R₁ désigne un radical alcoyle ou alcényle en C₁₁ à C₂₁;

. R₂ désigne un radical hydrocarboné en C₁₁-C₁₉, linéaire et portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques et notamment une ou deux, ou un mélange de radicaux hydrocarbonés en C₁₁-C₁₉, linéaires, saturés ou portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et notamment une ou deux, dans lequel la proportion de radicaux saturés ne peut excéder 35 %,

ces composés étant sous forme de mélange racémique des diastéréoisomères érythro et thréo dans les proportions érythro: thréo de 85: 15 à 60:40.

Les composés (I) selon l'invention, qui sont des cires de bas point de fusion, présentent donc un intérêt tout particulier pour les traitements et les soins de la peau et des cheveux en cosmétique ou en dermopharmacie en permettant de prévenir ou de corriger certains effets du dessèchement apparent.

Ces composés présentent pas ailleurs une faible agressivité vis-à-vis de la peau ou des muqueuses oculaires et une bonne tolérance vis-à-vis des membranes cellulaires comme celles des érythrocytes.

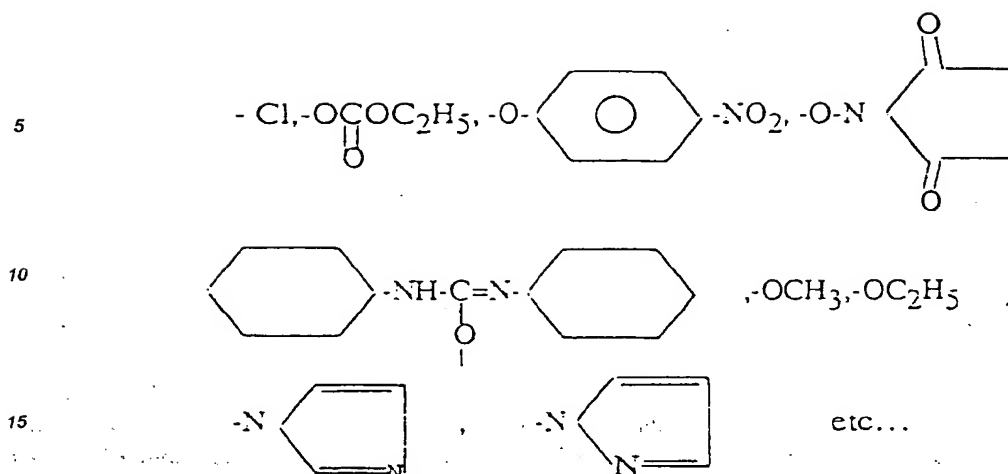
Les nouveaux composés de formule (I) ci-dessus présentent des propriétés émollientes et adoucissantes. Ils sont facilement solubilisés dans les phases grasses des préparations cosmétiques ou dermopharmaceutiques.

Les poils traités par ces composés présentent un aspect brillant et une moins grande sensibilité à l'eau, due à l'apport de matière lipidique uniformément répartie sur les écailles du poil. Les propriétés mécaniques et de nervosité sont également améliorées.

Ces composés forment, en association avec d'autres lipides, des vésicules.

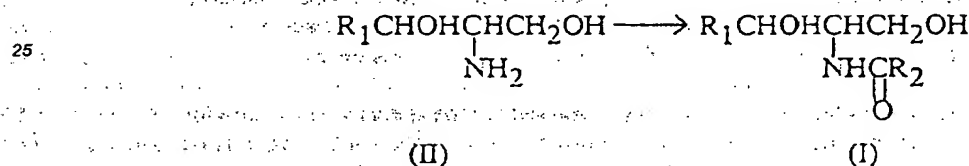
La présente invention a ainsi pour objet les nouveaux céramides de formule (I) définis ci-dessus, sous forme de mélange racémique des diastéréoisomères érythro et thréo dans les proportions de 85:15 à 60:40.

Les céramides de formule (I) ci-dessus résultent de l'acylation de la fonction amine d'une sphingosine ou d'une dihydrosphingosine par un acide activé de formule R₂COA où R₂ a la signification indiquée ci-dessus et A peut prendre notamment les significations suivantes :



Dans la présente demande, on entendra par sphingosine ou dihydrosphingosine les composés D,L c'est-à-dire les mélanges racémiques des diastéréoisomères érythro et thréo.

Un autre objet de la présente invention est donc constitué par le procédé de préparation des composés de formule (I) qui peut être représenté par le schéma suivant:



R₁ et R₂ ayant les significations indiquées ci-dessus.

Les composés (I) sont obtenus par acylation des composés de formule (II) soit avec un chlorure d'acide, soit par un anhydride, soit par un ester de paranitrophénol, soit par un ester de succinimide, soit par un ester de dicyclohexylcarbodiimide, soit par un ester d'alkyle inférieur, soit par un azolide et notamment un imidazolide ou un pyrazolide.

Les réactions d'acylation avec un ester d'alkyle inférieur se font à l'état anhydre. Elles sont notamment décrites par E.F. JORDAN dans JAOCS p. 600-605 (1961).

Les autres réactions sont effectuées dans des solvants tels que le tétrahydrofuranne, la pyridine, le diméthylformamide, le dichlorométhane etc...

L'acylation par un ester de succinimide et de dicyclohexylcarbodiimide est décrite notamment par LAPIDOT dans J. Lipid Res. 8, 142-145 (1967).

L'acylation par un anhydride mixte est décrite par J.L. TORRES dans Tetrahedron vol. 43 n°17, p. 4031-3 (1987).

Les acylations avec les azolides sont décrites par H.A. STAAB dans Angew. Chem. Internat. Edit. Vol. 1 n° 7 p. 357-367 (1962).

Les réactions d'acylation sont décrites en général par J. MARCH dans Advanced Organic Chemistry-Third Edition - JOHN WILEY & SONS-INC p. 370-377 (1985).

Pour la préparation du composé (I) de l'invention, on peut également utiliser le chlorhydrate du composé (II).

Les composés (II) sont des composés connus. Leur synthèse a été décrite en particulier par D. SHAPIRO dans "Chemistry of sphingolipids", HERMANN, Paris (1969).

Quand R₁ désigne un radical alcényle, les composés (II) sont des sphingosines dont la synthèse est décrite à la page 21 de "Chemistry of Sphingolipids".

Quand R₁ désigne un radical alcoyle, les composés (II) sont des dihydrosphingosines. Elles peuvent être préparées en particulier à partir de 2-acétamido-3-oxo-alcanoate de méthyle ou d'éthyle, comme décrit dans "Chemistry of Sphingolipids", page 32.

Les procédés de synthèse des sphingosines ou dihydrosphingosines décrits ci-dessus conduisent à des mélanges racémiques des diastéréoisomères érythro et thréo dans les proportions érythro-thréo de 85:15 à

60:40.

Les composés selon l'invention peuvent recevoir des applications diverses, notamment en tant que constituants cireux dans des compositions cosmétiques et dermatopharmaceutiques. Ces composés possèdent en plus la propriété de former des vésicules en association avec d'autres lipides, lorsqu'ils sont dispersés dans l'eau.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation des composés lipidiques de formule (I) en tant que constituants cireux dans des émulsions, des dispersions ou dans des lotions. Elle a également pour objet l'utilisation de ces composés, associés à d'autres lipides, pour la formation de sphérules lipidiques.

La présente invention a également pour objet des compositions à usage cosmétique ou dermatopharmaceutique contenant un composé de formule (I).

Un autre objet de l'invention est constitué par un procédé de traitement cosmétique de la peau, des cheveux ou des poils consistant à appliquer sur ces derniers une quantité suffisante d'une telle composition contenant un composé de formule (I).

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme d'émulsions (lait ou crème), de lotions hydroalcooliques, huileuses ou oléocalcooliques, de gels, de dispersions ou de bâtonnets solides, de sprays ou de mousses aérosol.

Selon l'invention, les composés de formule (I) représentent 0,05% à 20%, et de préférence 0,1 à 10% du poids total de la composition.

Les compositions sont par exemple des lotions, des laits ou des crèmes émollients, des laits ou des crèmes pour les soins de la peau ou des cheveux, des crèmes, des lotions ou des laits démaquillants, des bases de fond de teint, des lotions, des laits ou des crèmes antisolaires, des lotions, des laits ou des crèmes de bronzage artificiel, des crèmes ou des mousses de rasage, des lotions après rasage, des shampooings ou des mascaras.

Ces compositions peuvent également se présenter sous la forme de bâtons pour les lèvres destinés soit à les colorer, soit à éviter les gerçures, ou de produits de maquillage pour les yeux ou de fards et fonds de teint pour le visage.

Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme d'émulsions du type eau-dans-l'huile ou huile-dans l'eau, la phase grasse est essentiellement constituée d'un mélange de composé de formule (I) avec au moins une huile, et éventuellement un autre corps gras.

La phase grasse des émulsions peut constituer 5 à 60% du poids total de l'émulsion.

La phase aqueuse desdites émulsions constitue de préférence 30 à 85% du poids total de l'émulsion.

La proportion de l'agent émulsionnant peut être comprise entre 1 et 20%, et de préférence entre 2 et 12% du poids total de l'émulsion.

Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme de lotions huileuses, oléocalcooliques ou hydroalcooliques, elles peuvent constituer, par exemple, des lotions antisolaires contenant un filtre absorbant les rayons UV, des lotions adoucissantes pour la peau; les lotions huileuses peuvent en outre constituer des huiles moussantes contenant un tensio-actif oléosoluble, des huiles pour le bain, etc.

Parmi les principaux adjuvants pouvant être présents dans les compositions selon l'invention, on peut citer les corps gras tels que les huiles ou les cires minérales, animales ou végétales, les acides gras, les esters d'acides gras tels que les triglycérides d'acides gras ayant de 6 à 18 atomes de carbone, les alcools gras; les émulsionnants comme les alcools gras oxyéthylénés ou les alcoyléthers de polyglycérol; les solvants tels que les monoalcools ou polyalcools inférieurs contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou encore l'eau.

Les mono- ou polyalcools plus particulièrement préférés sont choisis parmi l'éthanol, l'isopropanol, le polyéthylène glycol, le glycérol et le sorbitol.

A titre de corps gras, parmi les huiles minérales, on peut citer l'huile de vaseline; parmi les huiles animales, les huiles de baleine, de phoque, de menhaden, de foie de flétan, de morue, de thon, de tortue, de pied de boeuf, de pied de cheval, de pied de mouton, de vison, de loutre, de marmotte, etc.; parmi les huiles végétales, les huiles d'amande, de germe de blé, d'olive, de germe de maïs, de jojoba, de sésame, de tournesol, de palme, de noix, de karité, de shoréa, de macadamia, de pépins de cassis et similaires.

Parmi les esters d'acides gras, on peut utiliser des esters d'acides en C₁₂ à C₂₂ saturés ou insaturés et d'alcools inférieurs comme l'isopropanol ou le glycérol ou d'alcools gras en C₈ à C₂₂, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés ou encore d'alcanediols-1,2 en C₁₀-C₂₂.

On peut également citer comme corps gras, la vaseline, la paraffine, la lanoline, la lanoline hydrogénée, le suif, la lanoline acétylée, les huiles de silicone.

Parmi les cires, on peut citer la cire de Sapol, la cire de lanoline, la cire d'abeille, la cire de Candelila, la cire microcristalline, la cire de Carnauba, le spermaceti, le beurre de cacao, le beurre de karité, les cires de silicone, les huiles hydrogénées concrètes à 25°C, les sucroglycérides, les oléates, myristates, linoléates et stéarates de Ca, Mg et Al.

Parmi les alcools gras, on peut citer les alcools laurique, cétylique, myristique, stéarique, palmitique, oléi-

que et les alcools de GUERBET comme le 2-octyldodécanol, le 2-décyltétradécanol ou le 2-hexyldécanol.

A titre d'émulsionnants, parmi les alcools gras polyoxyéthylénés, on peut citer les alcools laurique, cétylique, stéarylique et oléique comportant de 2 à 20 moles d'oxyde d'éthylène et parmi les alcoyléthers de polyglycérol, les alcools en C₁₂-C₁₈ comportant de 2 à 10 moles de glycérol.

Il peut aussi être utile d'utiliser des épaississants tels que les dérivés de cellulose, les dérivés d'acide polyacrylique, les gommes de guar ou de caroube ou la gomme de xanthane.

La composition selon l'invention peut également contenir des adjuvants habituellement utilisés en cosmétique ou en dermopharmacie et notamment des produits hydratants, des adoucissants, des produits pour le traitement d'affections cutanées, des filtres solaires, des germicides, des colorants, des conservateurs, des parfums et des propulseurs.

Lorsque les compositions selon l'invention sont des dispersions, il peut s'agir de dispersions de composés de formule (I) dans l'eau en présence de tensio-actif ou encore de dispersions aqueuses de sphérules lipidiques, constituées de couches moléculaires organisées enfermant une phase aqueuse encapsulée, ces couches étant constituées d'au moins un composé de formule (I), associé à au moins un autre composé lipidique.

On peut citer, à cet effet, comme composés lipidiques, les alcools et diols à longue chaîne, les stérols tels que le cholestérol, les phospholipides, les cholestéryl sulfate et phosphate, les amines à longue chaîne et leurs dérivés d'ammonium quaternaire, les dihydroxyalkylamines, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'aminoalcools à longue chaîne, leurs sels et dérivés d'ammonium quaternaire, les esters phosphoriques d'alcools gras tels que le dicétylphosphate acide ou son sel de sodium, les alkylsulfates tels que le cétylsulfate de sodium, les acides gras sous forme de sels ou encore les lipides du type de ceux décrits dans les brevets français n° 2 315 991, 1 477 048 et 2 091 516 ou dans la demande de brevet international WO 83/01 571.

On peut par exemple utiliser comme autres lipides, des lipides comportant une chaîne lipophile longue contenant 12 à 30 atomes de carbone, saturée ou insaturée, ramifiée ou linéaire, par exemple une chaîne oléique, lanolique, tétradécylique, hexadécylique, isostéarylique, laurique ou alcoylphénylique. Le groupement hydrophile de ces lipides peut être un groupement ionique ou nonionique. A titre de groupements non-ioniques, on peut citer des groupements dérivés de polyéthylèneglycol. On peut aussi utiliser avantageusement comme lipides formant la phase lamellaire, des éthers de polyglycérol tels que ceux décrits dans les brevets français n° 1 477 048, 2 091 516, 2 465 780 et 2 482 128.

A titre de groupement ionique, on peut avantageusement utiliser un groupement dérivé d'un composé amphotère, anionique ou cationique.

D'autres lipides décrits dans la demande de brevet international WO 83/01 571 comme pouvant être utilisés pour la formation de vésicules sont les glycolipides comme le lactosylcéramide, le galactocérebroside, les gangliosides et le trihexosylcéramide, ainsi que les phospholipides tels que le phosphatidylglycérol et le phosphatidylinositol.

La présente invention a donc également pour objet une dispersion de sphérules lipidiques constituées de couches moléculaires organisées de composé(s) de formule (I) et de lipide défini ci-dessus renfermant une phase aqueuse à encapsuler.

La phase continue de la dispersion qui entoure les sphérules est de phase aqueuse.

Les sphérules en dispersion ont un diamètre compris entre 0,05µm et 5µm.

La phase aqueuse encapsulée dans les sphérules peut être de l'eau ou une solution aqueuse de substance active et est dans ce cas de préférence isoosmotique par rapport à la phase continue de la dispersion.

Les sphérules peuvent être obtenues en particulier suivant le procédé décrit dans le brevet français 2 315 991 de la demanderesse selon lequel on prépare une dispersion de sphérules constituées de couches moléculaires organisées refermant une phase aqueuse à encapsuler, en mettant en contact, d'une part un ou plusieurs composé(s) lipidique(s) de formule (I) associé(s) à un ou plusieurs lipide(s) défini(s) ci-dessus, et d'autre part la phase aqueuse à encapsuler dans les sphérules, en agitant pour assurer le mélange et obtenu une phase lamellaire, en ajoutant ensuite un liquide de dispersion en quantité supérieure à la quantité de phase lamellaire obtenue et en secouant énergiquement pendant une durée allant de 15 minutes à 3 heures environ.

Le rapport pondéral entre la phase aqueuse à encapsuler et le(s) composé(s) de formule (I) associé aux lipides formant la phase lamellaire, est de préférence compris entre 0,1 et 20.

Le rapport pondéral de la phase aqueuse de dispersion que l'on ajoute à la phase lamellaire que l'on disperse, est de préférence compris entre 2 et 100, la phase de dispersion et la phase aqueuse à encapsuler étant de préférence isoosmotiques.

L'agitation est réalisée au moyen d'un agitateur à secousses. Le procédé est de préférence mis en oeuvre à une température comprise entre 30° et 120°C.

Un autre procédé de préparation peut consister à utiliser le procédé dénommé REV (reverse-phase evaporation vesicle) ou évaporation en phase inverse décrit dans Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Vol. 75, n°9, pages 4194-4198 (1978), par SZOKA et PAPAHDJOPOULOS.

On peut également mettre en oeuvre le procédé qui comprend la succession d'étapes consistant à dissoudre au moins un lipide dans au moins un solvant organique non miscible à l'eau; ajouter la phase organique ainsi obtenue à une phase aqueuse; former une dispersion des deux phases sous forte agitation, la taille des vésicules pouvant être réglée en faisant varier la vitesse d'agitation au cours de ce mélange des phases; conduire l'évaporation du (ou des) solvant(s) sous forte agitation; et, le cas échéant, concentrer la dispersion.

Les substances actives peuvent être des substances ayant un intérêt pharmaceutique, alimentaire ou des substances ayant une activité cosmétique. Lorsqu'elles sont hydrosolubles, elles sont dans la phase aqueuse encapsulée à l'intérieur des vésicules.

Les substances hydrosolubles ayant une activité cosmétique et/ou pharmaceutique peuvent être des produits destinés aux soins ou aux traitements de la peau et du cheveu tels que par exemple des humectants comme la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'acide pyrrolidone carboxylique et ses sels; des agents de brunissage artificiel tels que la dihydroxyacétone, l'érythrose, le glycéraldéhyde, les γ -dialdéhydes tels que l'aldéhyde tartrique, ces composés étant éventuellement associés à des colorants; des filtres solaires hydrosolubles; des antiperspirants, des déodorants, des astringents, des produits rafraîchissants, toniques, cicatrisants, kératolytiques, dépilatoires, des eaux parfumées; des extraits de tissus végétaux, tels que les polysaccharides; des colorants hydrosolubles; les agents antipelluculaires; des agents antiséborrhéiques, des oxydants tels que des agents de décoloration comme l'eau oxygénée; des réducteurs tels que l'acide thioglycolique et ses sels.

On peut citer également les vitamines, les hormones, les enzymes telles que la superoxyde dismutase, les vaccins, les anti-inflammatoires tels que l'hydrocortisone, les antibiotiques, les bactéricides, les agents cytotoxiques ou anti-tumoraux.

Lorsque les substances actives sont liposolubles, elles se trouvent incorporées dans les feuillettes des vésicules. Elles peuvent être choisies dans le groupe formé par les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, les tocophérols, les vitamines E, F ou A et leurs esters, l'acide rétinolique, les antioxydants, les acides gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les kératolytiques et les caroténoïdes.

On peut également ajouter à la phase aqueuse des dispersions de sphérules selon l'invention une phase liquide L non miscible à l'eau. En particulier, la composition selon l'invention peut contenir de 2 à 70% en poids de phase liquide L, non miscible à l'eau, par rapport au poids total de la composition, la proportion pondérale relative de(s) lipide(s) constitué(s) de vésicules par rapport à la phase liquide dispersée L étant comprise entre 0,02/1 et 10/1.

Le(s) constituant(s) de la phase liquide L dispersée dans la phase aqueuse D, peut (peuvent) être choisi(s) dans le groupe formé par les huiles, telles que les esters d'acides gras et de polyols, et les esters d'acide gras et d'alcools ramifiés de formule R^7-COOR^8 , formule dans laquelle R^7 représente le reste d'un acide gras supérieur comportant de 7 à 19 atomes de carbone et R^8 représente une chaîne hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de carbone; les hydrocarbures, tels que l'hexadécane, l'huile de paraffine, le perhydrosqualène; les hydrocarbures halogénés, tels que le perfluorodécahydronaphtalène; la perfluorotributylamine; les polysiloxanes; les esters d'acides organiques, les éthers et polyéthers. La phase liquide L peut renfermer au moins un parfum et/ou au moins une substance active liposoluble. De telles substances liposolubles peuvent être constituées par les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, les tocophérols, les vitamines E ou F, la vitamine A et ses esters, l'acide rétinolique, les antioxydants, les acides gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les agents kératolytiques et les caroténoïdes.

On peut également ajouter aux dispersions de sphérules selon l'invention divers adjuvants tels que des opacifiants, des gélifiants, des arômes, des parfums ou des colorants.

Les dispersions de sphérules lipidiques selon l'invention présentent l'intérêt de véhiculer des substances actives qui se trouvent ainsi masquées et protégées vis-à-vis des différents agents d'altération: oxydants et plus généralement composés réactifs vis-à-vis des substances actives encapsulées. La pénétration et la fixation des substances actives peuvent être modulées par la variation de la taille des sphérules et de leur charge électrique. L'action de ces substances actives peut également être ainsi différée (effet retard). Enfin, il est possible d'obtenir grâce à l'utilisation des lipides (I) selon l'invention, et de substances actives combinées une action bénéfique spécifique de la substance active utilisée et en même temps assouplissante, particulièrement intéressante dans le cas de traitement de la peau.

La présente invention a donc également pour objet l'utilisation en cosmétique d'une dispersion aqueuse de sphérules constituée de couches moléculaires organisées de composés lipidiques (I) associés à d'autres lipides renfermant une phase aqueuse à encapsuler, en particulier pour le traitement de la peau.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'une telle dispersion de sphérules lipidiques en dermatologie ou dans l'industrie alimentaire.

La présente invention sera mieux illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

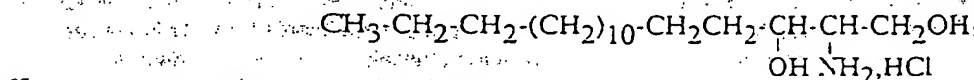
EXEMPLE 1**Préparation du 2-oléoylamino- 1,3-octadécane-1,3-diol****5 1ère étape**

Préparation du composé (II) avec: $R_1 = C_{18}H_{31}$; chlorhydrate du 2-amino-1,3-octadécane-1,3-diol (mélange érythro-thréo)

10 Le 2-acétamido-3-oxo octadécanoate de méthyle (100 g, soit 0,27 M) est mis en suspension dans 1 litre d'éthanol absolu. La température du milieu réactionnel est amenée en dessous de 0°C. A cette température, on ajoute en trois fois 30,7 g (0,8 M) de borohydrure de sodium et on maintient l'agitation à cette température pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est alors porté à reflux du solvant pendant 3 heures. Après refroidissement à la température ordinaire, on ajoute 140 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et on porte à nouveau le milieu réactionnel à reflux pendant 3 heures. Ce milieu est filtré encore chaud sur un verre fritté. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite.

15 Le solide obtenu est recristallisé dans 300 cm³ de mélange de solvant heptane: acétate d'éthyle = 90: 10. On isole 88 g d'un solide blanc dont l'indice d'acide mesuré dans l'éthanol par une solution de soude N/10 est de 2,99 meq/g.

20 Le spectre RMN¹³C de ce solide est conforme à la structure attendue



Il s'agit bien du chlorhydrate de dihydrosphingosine sous forme de mélange racémique D,L'érythro-thréo.

2ème étape

30

Préparation du composé (I) dans lequel -COR₂ = oléoyle

Matières Premières

- | | | |
|----|---|--------|
| 35 | - Chlorhydrate de dihydrosphingosine préparé dans la première étape | 100 g |
| | - Chlorure d'oléoyle (1) | 84,7 g |
| | - Triéthylamine | 60 g |
| 40 | - Tétrahydrofurane | 400 ml |
| | - Isopropanol | 150 ml |
| | - Résine AMBERLITE IRN 150 | 160 g |
| 45 | - Acétate d'éthyle | 600 ml |

(1) Commercialisé par BASF avec un titre en chlorure d'acide de 98%.

50 La répartition des principales chaînes est la suivante :

C₁₄ : 4,5% C₁₈=1 : 65%
 C₁₆ : 8,5% C₁₈=3 : 4,8%
 C₁₈ : 3,4% C₁₈=3 : 0,5%

55

Mode Opératoire

Dans un réacteur sous azote, on introduit 400 ml de tétrahydrofurane et 100 g de chlorhydrate de dihy-

drosphigosine (0,296 mole) que l'on disperse par chauffage à 45°C; on ajoute alors 31 g de triéthylamine (0,307 mole), ce qui provoque un trouble du milieu réactionnel et une augmentation de la température à 48°C; le pH "apparent" est alors de 8,3±0,1. On laisse revenir à 30°C±1°C.

Par une ampoule à introduction, on commence alors à introduire le chlorure d'oléoyle jusqu'à amener le pH "apparent" jusqu'à 6,7 et on le maintient à cette valeur en ajoutant simultanément en 1 heure, le reste du chlorure d'oléoyle et 29 g de triéthylamine (0,287 mole); au cours de ces additions, la température s'élève à 33°C et est maintenue à cette valeur. On poursuit alors la réaction pendant deux heures et demie supplémentaires.

A l'issue de la réaction, le mélange réactionnel est lavé trois fois par 200 ml d'eau à 50-60°C, débarrassé du tétrahydrofurane par distillation sous pression réduite, et repris par 200 ml d'isopropanol à 50°C. La solution trouble obtenue est agitée pendant une heure en présence de 180 g de résine AMBERLITE IRN 150 puis filtrée sur verre fritté n° 4 préchauffé; après lavage de la résine par 50 ml d'isopropanol à 60°C, la solution limpide jaune est versée lentement dans 600 ml d'acétate d'éthyle sous vive agitation. Le précipité obtenu est laissé au repos 15 heures à +4°C puis essoré sur verre fritté n° 3. On obtient après séchage sous pression réduite à 40-45°C, 64 g de produit blanc, soit un rendement de 40%.

ANALYSES

- F = 76°C

- Spectre IR conforme

- Spectre RMN 1H conforme

- Analyse élémentaire :

	C%	H%	N%	O%
Calculé	76,40	12,65	2,48	8,48
Trouvé	76,55	12,65	2,49	8,63

Rapport érythro : thréo = 75:25

EXEMPLE 2

Préparation du 2-oléoylamino-1,3-octadécane-1,3-diol

Dans un ballon, sous atmosphère inerte, on solubilise 3 ml de chloroformate d'éthyle (31 mmoles) dans 5 ml de tétrahydrofurane; cette solution étant refroidie à -15°C, on additionne goutte à goutte 11,3 g d'oléate de triéthylamine (29,5 mmoles) préalablement solubilisés dans 10 ml de tétrahydrofurane.

Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé lentement, sous atmosphère inerte, dans 8,9 g de (D,L) 2-amino-1,3-octadécane-1,3-diol préparé à la 1ère étape de l'exemple 1 (29,5 mmoles) solubilisés dans 40 ml de tétrahydrofurane, à 30°C.

Après 1 heure d'agitation, à 30°C, sous atmosphère inerte, (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant chlorure de méthylène/méthano/ammoniaque 15/3,5/0,6), le milieu réactionnel est lavé à l'eau, puis évaporé à sec, sous vide. Le produit brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane 5/3) et après évaporation du solvant d'élution, sous vide, on obtient 12,5 g de cristaux blancs (rendement 75%).

Les spectres RMN ¹³C et IR sont conformes à la structure attendue.

Analyse centésimale : $C_{36}H_{71}NO_3$

5		C%	H%	N%	O%
	Calculé	76,40	12,65	2,48	8,48
	Trouvé	76,47	12,75	2,60	8,72

10 Rapport Erythro : Thréo = 84:16

EXEMPLE 3

15 Préparation du 2-linoléoylamino-1,3-octadécane-1,3-diol

Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2 et en utilisant 11,3 g de linoléate de triéthylamine (29,5 mmoles), on obtient 11,6 g de cristaux blancs (rendement: 70%).

Les spectres RMN¹³C et I R sont conformes à la structure attendue.

20

Analyse centésimale : $C_{36}H_{69}NO_3$

25		C%	H%	N%	O%
	Calculé	76,67	12,33	2,48	8,51
	Trouvé	76,74	12,38	2,49	8,64

30

Rapport Erythro : Thréo = 74:26

EXEMPLE 4

35 Préparation du 2-linoléoylamino-1,3-octadécane-1,3-diol

Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2 et en utilisant 11,3 g de linoléate de triéthylamine * (29,5 mmoles), on obtient 11,6 g de cristaux blancs (rendement 49%).

Le spectre RMN ¹³C est conforme à la structure attendue.

40

Le spectre de masse est en accord avec la structure attendue.

Rapport Erythro: Thréo = 66:34

EXEMPLES DE FORMULATION

45 EXEMPLE 1

Dispersion vésiculaire

La préparation est réalisée à l'aide des parties suivantes :

50

*A partir d'une vitamine F du commerce dont la composition est la suivante:

C₁₄: 0,1 %
 C₁₆: 6,5%
 C₁₈=1: 15,5%
 C₁₈=2: 72,4%
 C₁₈=3: 3,4%

Partie A

- . Céramide suivant exemple 1 : 0,90 g
- . Cholestérylsulfate de sodium : 0,60 g

Partie B

- . Eau: 1,50 g

Partie C

- . Tampons phosphate 0,1 M, pH = 6,93 : 27,10 g

Etape 1

Les constituants de la partie A sont introduits dans un ballon de 100 ml puis dissous dans un mélange contenant 5 ml de chloroforme et 20 ml de méthanol. Le solvant est ensuite évaporé à 40°C sous pression réduite (pression finale: environ 5×10^2 Pa), à l'aide d'un évaporateur rotatif.

Etape 2

Le film lipidique formé à l'issue de l'étape 1 est prélevé et placé dans un flacon de 15 ml. On ajoute aux lipides la partie B. Le mélange obtenu subit le cycle suivant: homogénéisation à l'aide d'une spatule-chauffage en étuve à 75°C pendant une durée de 15 minutes; retour à température ambiante par refroidissement spontané à l'air. Le cycle est reproduit en chauffant une fois 15 minutes puis une autre fois en chauffant 5 minutes.

Etape 3

A la phase lamellaire issue de l'étape 2, on ajoute la partie C. Le mélange ainsi obtenu est agité par secouage pendant 1 heure à 70°C.

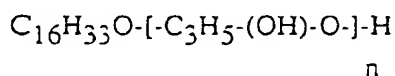
On obtient ainsi une dispersion blanche de vésicules. La fraction volumique des vésicules est égale à 18% et leur taux d'encapsulation est égal à 2,6 µl de milieu aqueux par mg de mélange lipidique

EXEMPLE 2Dispersion vésiculaire

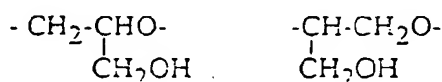
La préparation est réalisée à l'aide des parties suivantes:

Partie A

- . Composé non-ionique I : 0,56 g
- I : formule générale



où : $-C_3H_5(OH)-O$ est représenté par les structures suivantes prises en mélange ou séparément:



où n est une valeur statistique moyenne égale à 3

- . cholestérol : 0,71 g
- . dihexadécylphosphate de sodium : 0,08 g

. céramide suivant l'exemple 1 : 0,15 g

Partie B

5 . Solution contenant 0,02% d'azoture de sodium dans l'eau : 28,50g

Etape 1

10 Les constituants de la partie A sont introduits dans un ballon de 100 ml puis dissous dans un mélange contenant 10 ml de dichlorométhane et 4 ml de méthanol.

Le solvant est ensuite évaporé à 41°C sous pression réduite, par paliers successifs depuis la pression ambiante jusqu'à environ 5×10^2 Pa, à l'aide d'un évaporateur rotatif.

Etape 2

15 Au film lipidique formé à l'issue de l'étape 1, on ajoute la partie B. Le mélange ainsi obtenu est agité par secouage pendant 2 heures à 70°C.

On obtient ainsi une dispersion blanche de vésicules.

20 La fraction volumique des vésicules est égale à 53% et leur taux d'encapsulation est égal à 9,4µl de milieu aqueux par mg de mélange lipidique.

Etape 3

25 La dispersion obtenue à l'issue de l'étape 2 est portée à la température de 30°C; et traitée pendant 2 minutes à l'aide d'un homogénéisateur à ultrasons (Sonifier B 3.0 vendu par la Société BRANSON SONIC POWER Co), équipé d'une microsonde.

Conditions de réglage :

- cycle de travail : 50 %

- réglage de puissance : position 5

30 On obtient ainsi une dispersion blanchâtre de vésicules.

La fraction volumique des vésicules est égale à 19% et leur taux d'encapsulation est égal à 2,9µl de milieu aqueux par mg de mélange lipidique.

La taille moyenne des vésicules mesurée après 1 jour de conservation à température ambiante est égale à (182 ± 4) nm; après une semaine: (179 ± 3) nm; après 1 mois: (177 ± 4) nm.

35

40

45

50

55

EXEMPLE 3

	<u>Soin pour la peau : Crème H/E</u>	(% en poids)
5	- Stéarate de glycérol	2
	- Monostéarate de sorbitan à 20 moles d'oxyde d'éthylène	1
	- Alcool cétylique	0,5
10	- Acide stéarique	1,4
	- Triéthanolamine	0,7
	- Acide polyacrylique réticulé commercialisé sous le nom de "CARBOPOL 940"	0,4
	- Fraction liquide de graisse de karité	12
	- Perhydrosqualène de synthèse	12
20	- Antioxydants	0,05
	- Céramide suivant l'exemple 1 ou 2	0,2
	- Parfum	0,5
25	- Eau + conservateurs	qsp 100

EXEMPLE 4

	<u>Soin pour la peau : Crème E/H</u>	(% en poids)
30	- Monoisostéarate de sorbitan	5
	- Cire microcristalline	1
	- Huile de vaseline	10
35	- Huile de germes de maïs	4
	- Esters d'acides gras en C ₈ -C ₁₈ et d'alcools gras en C ₁₂ -C ₁₈	1
40	- Octyldodécanol	4,9
	- Céramide suivant l'exemple 1 ou 2	0,35
	- Gel de montmorillonite modifiée et d'huile neutre (triglycérides d'acides caprylique et caprique)	5
	- Propylène glycol	3
	- Antioxydants	0,1
50	- Eau + conservateurs	qsp 100

55

EXEMPLE 5

	<u>Soin pour la peau : lait corporel</u>	(% en poids)
5	- Stéarate de glycérol	2
	- Monostéarate de sorbitan à 20 moles d'oxyde d'éthylène	1
10	- Acide stéarique	1,4
	- Triéthanolamine	0,7
	- Acide polyacrylique réticulé commercialisé sous le nom de "CARBOPOL 940"	0,2
15	- Huile d'amandes douces	3
	- Huile de vaseline	8
	- Antioxydants	0,05
20	- Céramide suivant l'exemple 1 ou 2	0,3
	- Eau + conservateurs	qsp 100

25 EXEMPLE 6

	<u>Rouge à lèvres</u>	(% en poids)
	- Huile de sésame	25
30	- Lanoline	20
	- Cire de Carnauba	20
	- Céramide suivant l'exemple 1 ou 2	5
35	- Pigments	10
	- Huile de vaseline	100

40 EXEMPLE 7

	<u>Rouge à lèvres</u>	(% en poids)
	- Huile de jojoba	20
45	- Lanoline	25
	- Cire microcristalline	20
	- Céramide suivant l'exemple 1 ou 2	5
	- Pigments	10
50	- Triglycérides d'acides caprique/caprylique vendus sous la dénomination "MIGLYOL 812"	qsp 100
55		

EXEMPLE 8**Dispersion vésiculaire**

5 Dans un ballon rond de 100ml, on dissout dans 10ml d'un mélange solvant (chloroforme-méthanol dans le rapport 2/1), les produits suivants :

- Céramide de l'exemple 1 120 mg
- Cholestérol 75 mg
- Acide palmitique 75 mg
- 10 - Cholestérylsulfate de sodium 30 mg

On évapore le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif et on élimine les dernières traces de solvant par passage à la pompe à palettes pendant 1 heure.

On met au contact l'association de lipides obtenue avec 10 g d'eau déminéralisée dans laquelle on a dissous 17,7 mg de dihydrogénophosphate de potassium et 75,5 mg de monohydrogénophosphate disodique.

15 On homogénéise le mélange à l'aide d'une secoueuse pendant 2 heures à la température de 90°C, puis on revient progressivement à la température ambiante.

On obtient ainsi une dispersion de vésicules lipidiques dont la taille moyenne est de 0,2 micron.

EXEMPLE 9**Shampooing**

On prépare un shampooing limpide de composition suivante:

- 25 - Céramide de l'exemple 1 0,5 g
- Chlorure de sodium 5 g
- Laurylsulfate de triéthanolamine à 40% MA 20 g MA
- 30 (matière active)
- Triéthanolamine qs pH 7
- Eau qsp Eau 100 g

EXEMPLE 10**Lotion pour cheveux**

On prépare une lotion non rincée de composition suivante:

- 40 - Céramide de l'exemple 1 0,4 g
- Décaméthylcyclopentasiloxane vendu sous la
- 45 dénomination "SILBIONE 70045 V 5" par la
- Société RHONE POULENC 20 g
- Octaméthylcyclotétrasiloxane vendu sous la
- 50 dénomination "SILBIONE 70045 V 2" par la
- Société RHONE POULENC 20 g
- Hexaméthylidisiloxane vendu sous la
- dénomination "HUILE AK 0,65" par
- 55 la Société WACKER 19.6 g
- Alcool éthylique 100 g

EXEMPLE 11Soin pour cheveux

5 On prépare un soin non rincé pour cheveux abîmés de composition suivante :

- | | |
|---|--------|
| - Décaméthylcyclopentasiloxane | 12,5 g |
| 10 - Octaméthylcyclotétrasiloxane | 12,5 g |
| - Céramide de l'exemple 1 | 0,1 g |
| - Mélange d'un polydiméthylsiloxane (13%)
hydroxylé en bout de chaîne et de cyclo- | |
| 15 méthicone (87%) vendu sous la dénomina-
tion "Q2 - 1401" par la Société DOW CORNING | 65 g |
| - Benzoate d'alcools gras en C ₁₂ -C ₁₅ vendu sous la | |
| 20 dénomination "FINSOLV TN" | 4,95 g |
| - Alcool éthylique | 100 g |

25 Cette composition facilite le coiffage, apporte de la brillance et du maintien à la coiffure.

EXEMPLE 12Mousse restructurante

- | | |
|--|-------|
| 30 - Céramide de l'exemple 1 | 1 g |
| - Monolaurate de sorbitane oxyéthyléné à
20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous | |
| 35 la dénomination "TWEEN 20" par la
Société ICI | 5 g |
| - Conservateurs | |
| - Eau | qsp |
| 40 - pH = 5,8 | 100 g |

Conditionnement en bombe pressurisée

- | | |
|--|------|
| 45 - Actif | 92 g |
| - Propulseur hydrocarboné vendu sous le nom
commercial "AEROGAZ 3,2N par la Société | |
| 50 ELF Aquitaine | 8 g |

Appliquée en non rincé sur des cheveux décolorés après un shampoing, la composition améliore le déme-
lage des cheveux mouillés et apporte un toucher lisse et uniforme.

9. Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion huileuse, oléocalcoolique ou hydroalcoolique, sous forme de gel, de dispersion, de bâtonnets solides, de spray ou de mousse aérosol.
- 5 10. Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une dispersion aqueuse de sphérules lipidiques, constituées de couches moléculaires organisées renfermant une phase aqueuse encapsulée, ces couches étant constituées d'au moins un composé de formule (I) associé à au moins un autre composé lipidique.
- 10 11. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon la revendication 10, caractérisée par le fait que l'autre composé lipidique est choisi parmi les alcools et diols à longue chaîne, les stérols, les phospholipides, les glycolipides, les cholestéryl sulfate et phosphate, les amines à longue chaîne et leurs dérivés d'ammonium quaternaire, les dihydroxyalkylamines, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'ainoalcools à longue chaîne, leurs sels et dérivés d'ammonium quaternaire, les esters phosphoriques d'alcools gras, les alkylsulfates et les acides gras sous forme de sels.
- 15 12. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon la revendication 10 ou 11, caractérisée par le fait que les sphérules ont un diamètre compris entre 0,05µm et 5µm.
- 20 13. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon la revendication 10 ou 11, caractérisée par le fait que la phase aqueuse encapsulée dans les sphérules est de l'eau ou une solution aqueuse de substance active.
- 25 14. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisée par le fait que la phase aqueuse encapsulée dans les sphérules contient au moins de substance active hydrosoluble cosmétique et/ou pharmaceutique choisie parmi les humectants, les agents de brunissage artificiel éventuellement associés à des colorants, les filtres solaires hydrosolubles, les antiperspirants, les déodorants, les astringents, les produits rafraîchissants, les toniques les cicatrisants, les kératolytiques, les dépilatoires, les eaux parfumées, les extraits de tissus végétaux, les colorants hydrosolubles, les agents anti-pelliculaires, les agents anti-séborrhéiques, les oxydants, les réducteurs, les vitamines, les hormones, les enzymes, les vaccins, les anti-inflammatoires, les antibiotiques, les bactéricides et les agents cytotoxiques ou antitumoraux.
- 30 15. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins une substance active liposoluble choisie parmi les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, les tocophérols, les vitamines E, F ou A et leurs esters, l'acide rétinolique, les antioxydants, les acides gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les kératolytiques et les caroténoïdes.
- 35 16. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon l'une quelconque des revendications 10 à 15, caractérisée par le fait qu'elle comprend 2 à 70% en poids d'une phase liquide non miscible à l'eau choisie parmi les huiles, les hydrocarbures, les hydrocarbures halogénés, la perfluorotributylamine, les polysiloxanes, les esters d'acides organiques, les éthers et polyéthers.
- 40 17. Utilisation du composé lipidique de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, en tant que constituant cireux ayant des propriétés émoullientes et adoucissantes dans des émulsions, des dispersions, des gels, des bâtonnets solides, des sprays, des mousses aérosol ou dans des lotions à usage cosmétique ou dermopharmaceutique.
- 45 18. Utilisation du composé lipidique de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 en association avec au moins un autre composé lipidique, pour la formation de dispersions de sphérules lipidiques à usage cosmétique ou dermopharmaceutique.
- 50 19. Procédé de traitement cosmétique de la peau, des cheveux ou des poils, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur la peau, les cheveux ou les poils une quantité suffisante d'une composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 16.
- 55



Office européen
des brevets

RAPPORT PARTIEL DE RECHERCHE EUROPEENNE

qui selon la règle 45 de la Convention sur le brevet
européen est considéré, aux fins de la procédure ultérieure
comme le rapport de la recherche européenne

Numero de la demande

EP 92 40 0409

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 278 505 (ESTEE LAUDER INC.) * En entier *	1-19	C 07 C 233/20 A 61 K 7/06
A	THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 46, no. 22, 23 octobre 1981, pages 4393-4398; P. TKACZUK et al.: "Useful syntheses of erythro- and threo-N-oleoyl-D-sphingosines (ceramides) and galactosylceramides (cerebrosides) from L-serine" * En entier *	1-19	A 61 K 7/48 A 61 K 47/16 A 61 K 9/107
A	CHEMISTRY AND PHYSICS OF LIPIDS, vol. 13, no. 2, octobre 1974, pages 109-116; H. ALPES: "Synthesis of D,L-erythro-sphingomyelins" * En entier *	1-19	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 C 233/00
RECHERCHE INCOMPLETE			
<p>La division de la recherche estime que la présente demande de brevet européen n'est pas conforme aux dispositions de la Convention sur le brevet européen au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée au regard d'une partie des revendications.</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes:</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes:</p> <p>Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches:</p> <p>Raison pour la limitation de la recherche:</p> <p>Remarque: Bienque la revendication 19 concerne une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés à la composition.</p>			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 27-05-1992	Examineur HELPS I.M.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 150 (01.82) (P/008)



RAPPORT PARTIEL DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 40 0409

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 5)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 20, 16 novembre 1987, page 479, abrégé no. 183350j, Columbus, Ohio, US; & JP-A-62 120 308 (KAO CORP.) 01-06-1987 * Abrégé *	1-19	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 12, 23 mars 1987, page 348, abrégé no. 89979d, Columbus, Ohio, US; & JP-A-61 260 008 (SUNSTAR INC.) 18-11-1986 * Abrégé *	1-19	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL5)

THIS PAGE BLANK (USPTO)